



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT

EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Klassierung:

12 p, 1/20

Int. Cl.:

C 07 d 35/18

Gesuchsnummer:

12348/66

Anmeldungsdatum:

21. Februar 1963, 18 Uhr

Patent erteilt:

30. Juni 1967

Patentschrift veröffentlicht:

15. Dezember 1967

S

HAUPTPATENT

CIBA Aktiengesellschaft, Basel

Verfahren zur Herstellung neuer Isochinolinverbindungen

Dr. Albert Aebi, Dr. Mohan Damodaran Nair, Bombay (Indien), und Prof. Dr. Karl Bucher, Basel (Schweiz),
sind als Erfinder genannt worden

1

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von 1-R₁-3-R₂-4-R₃-Isochinolinverbindungen, worin R₁ eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe, R₂ eine R₁ entsprechende Aminomethylgruppe und R₃ einen gegebenenfalls durch Arylreste oder Heterocyclenreste substituierten aliphatischen oder einen cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffrest darstellt, sowie ihrer Salze.

Die neuen Verbindungen können auch im carbocyclischen Ring des Isochinolins substituiert sein. Als Substituenten kommen in erster Linie in Betracht Halogenatome, wie Fluor, Chlor, Brom oder das Pseudohalogen Trifluormethyl, Alkyl-, Alkoxy- oder Alkylmercaptogruppen, worin die Alkylreste vorzugsweise 1-4 Kohlenstoffatome tragen, wie Methyl, Äthyl, Propyl oder Butyl, Alkyldioxygruppen, wie Methylendioxy, Aminogruppen oder Nitrogruppen.

Die Aminogruppen in 1-Stellung und am Methylrest in 3-Stellung sind vorzugsweise substituiert, besonders disubstituiert. Als Substituenten kommen z. B. in Betracht: niedere, gegebenenfalls durch Heteroatome, wie Sauerstoff oder Stickstoff, unterbrochene und/oder durch Halogenatome oder freie Oxy- oder freie oder wie angegeben substituierte Aminogruppen oder Halogenatome substituierte einwertige aliphatische Kohlenwasserstoffreste, die mit der sie gegebenenfalls substituierenden Aminogruppe durch einen niederen Alkylrest nochmals verbunden sein können; zweiwertige, gegebenenfalls durch Heteroatome, wie Sauerstoff oder Stickstoff, unterbrochene aliphatische Kohlenwasserstoffreste; gegebenenfalls durch Alkylreste substituierte cycloaliphatische oder cycloaliphatisch-aliphatische Kohlenwasserstoffreste; oder gegebenenfalls in den aromatischen Resten, z. B. wie oben angegeben, substituierte arylaliphatische oder Arylreste. Zu nennen sind besonders niedere Alkylreste, wie Methyl-, Äthyl-, gerade oder verzweigte, in beliebiger Stellung verbundene Propyl-, Butyl-, Pentyl- oder Hexylreste, niedere Alkenylreste, wie Allyl- oder Methallyl-, niedere Hydroxyalkylreste, wie

2

β -Hydroxyäthyl-, niedere Halogenalkylreste, wie β -Halogenäthylreste, niedere Aminoalkylreste, wie β -Aminoäthyl- oder γ -Amino-propylreste, worin die Aminogruppe wie hier angegeben substituiert sein kann, niedere Oxaalkylreste, wie Methoxy- oder Äthoxy-äthyl- oder -propylreste, niedere Alkylreste, vor allem solche mit 4-7 Kohlenstoffatomen in der Kette, wie Butylen-(1,4), Pentylen-(1,5), Pentylen-(2,5), Hexylen-(1,6), Hexylen-(2,6) oder Hexylen-(2,5), Heptylen-(1,7), Heptylen-(2,7) oder Heptylen-(2,6), niedere Oxa- oder Azaalkylreste mit 4-7 Kohlenstoffatomen, wie

3-Oxapentylen-(1,5), 3-Azapentylen-(1,5),
4-Azahexylen-(2,6), 3-Azaheptylen-(1,7),
4-Azaheptylen-(2,6)

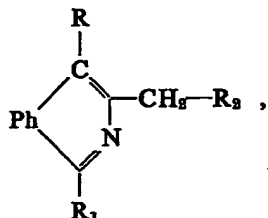
oder die entsprechenden am Aza-Stickstoff durch niedere Alkylreste, wie Methyl oder Äthyl, oder durch Hydroxyalkyl-, wie β -Hydroxy-äthyl oder γ -Hydroxy-propylreste substituierte Aza-alkylreste, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Cycloalkyl-alkyl- oder Cycloalkenyl-alkylreste, wie Cyclopentyl-, Cyclopentenyl-, Cyclohexyl-, Cyclohexenylreste oder durch solche Reste substituierte Methyl- oder Äthylreste, gegebenenfalls im aromatischen Rest, z. B. wie angegeben, besonders durch Halogen, Niederalalkyl oder -alkoxy substituierte Phenyl-, niederalalkylreste, vor allem Phenyl-methyl oder 1- oder 2-Phenyl-äthylreste oder Phenyl-alkenylreste, oder gegebenenfalls in der angegebenen Weise substituierte Phenylreste.

Die Aminogruppen können in erster Linie Di-niederalkylamino-gruppen, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder N-Methyl-, N-Äthyl-, oder N- β -Hydroxyäthyl-piperazinogruppen darstellen.

Der Rest R₃ ist vor allem ein Alkyl- oder Alkenylrest, wie Methyl, Äthyl oder ein Propyl-, Butyl- oder Pentylrest, ein im aromatischen Rest gegebenenfalls z. B. wie angegeben substituierter Phenylniederalalkylrest, z. B. ein Benzyl- oder 1- oder 2-Phenyl-äthylrest, oder ein Pyridyl- oder Thienylniederalalkylrest.

Die neuen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Wirkungen. Insbesondere zeigen sie am Tier eine hustenstillende Wirkung und können daher als Hustenmittel Verwendung finden. Sie sind aber auch als Zwischenprodukte zur Herstellung von Heilmitteln dienlich.

Besonders wertvoll sind Verbindungen der Formel

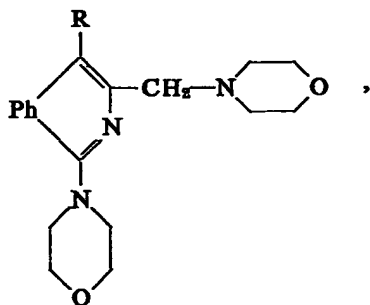


worin Ph einen gegebenenfalls z. B. wie oben angegeben substituierten Phenyl-(1,2)-rest darstellt, R einen niederen Alkylrest, vor allem Methyl, und R₂ und R₁ Aminogruppen, besonders wie oben angegeben, substituierte tertiäre Aminogruppen und in erster Linie

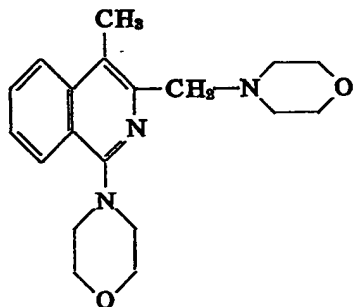
Di-niederalkylaminogruppen, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder N-Methyl-, N-Äthyl- oder

N-β-Hydroxyäthyl-piperazinogruppen darstellen, oder ihre Salze.

Ganz besonders wertvoll sind die Verbindungen der Formel



worin Ph und R die angegebene Bedeutung haben, und ihre Salze, und vor allem das 1-Morpholino-3-morpholino-methyl-4-methyl-isoquinolin der Formel



und seine Salze.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen ist dadurch gekennzeichnet, daß man 1 Moläquivalent einer 1-Halogen-3-halogen-methyl-4-R₂-isochinolinverbindung, worin R₂ die oben gegebene Bedeutung hat, mit 2 Moläquivalent einer Verbindung der Formel R₁-H umsetzt, worin R₁ eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe bedeutet.

Ein Halogenatom kann besonders ein Chlor- oder Bromatom darstellen.

In erhaltene Verbindungen mit primären oder sekundären Aminogruppen können in üblicher Weise substituierten eingeführt werden, z. B. durch Behandlung mit reaktionsfähigen Estern von Alkoholen oder nach der Methode der reduktiven Alkylierung unter Verwendung entsprechender Carbonylverbindungen oder durch Acylierung mit Carbonsäuren und Reduktion der erhaltenen

N-Acylverbindungen.

Die Erfindung betrifft auch diejenigen Ausführungsformen des Verfahrens, bei denen man einen Ausgangsstoff in Form eines Salzes verwendet.

Die genannten Reaktionen können in üblicher Weise in An- und Abwesenheit von Verdünnungs-, Kondensations- und/oder katalytischen Mitteln, bei erniedrigter, gewöhnlicher oder erhöhter Temperatur, gegebenenfalls im geschlossenen Gefäß durchgeführt werden.

Die neuen Verbindungen können je nach den Reaktionsbedingungen und Ausgangsstoffen in freier Form oder in Form ihrer Salze erhalten werden. Die Salze der neuen Verbindungen können in an sich bekannter Weise in die freien Verbindungen übergeführt werden, z. B. Säureadditionssalze durch Reaktion mit einem basischen Mittel. Andererseits können gegebenenfalls erhaltene freie Basen mit anorganischen oder organischen Säuren Salze bilden. Zur Herstellung von Säureadditionssalzen werden insbesondere therapeutisch verwendbare Säuren verwendet, z. B. Halogenwasserstoffsäuren, beispielsweise Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure, Perchlorsäure, Salpetersäure oder Thiocyanssäure, Schwefel- oder Phosphorsäuren, oder organische Säuren, wie

Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Glykolsäure, Milchsäure, Brenztraubensäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Apfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Ascorbinsäure, Hydroxymaleinsäure, Dihydroxymaleinsäure, Benzoesäure, Phenylkessigsäure, 4-Aminobenzoesäure, 4-Hydroxy-benzoesäure, Anthranilsäure, Zimtsäure, Mandelsäure, Salicylsäure, 4-Amino-salicylsäure, 2-Phenoxybenzoesäure, 2-Acetoxy-benzoesäure, Methansulfonsäure, Äthansulfonsäure, Hydroxyäthansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluol-sulfonsäure, Naphthalinsulfonsäure oder Sulfanilsäure, Methionin, Tryptophan, Lysin oder Arginin.

Dabei können Mono- oder Polysalze vorliegen.

Die neuen Verbindungen können als Heilmittel in Form von pharmazeutischen Präparaten verwendet werden, welche diese Verbindungen zusammen mit pharmazeutischen, organischen oder anorganischen, festen oder flüssigen Trägerstoffen, die für enterale, z. B. orale, oder parenterale Gabe geeignet sind, enthalten.

Die Ausgangsstoffe sind bekannt oder können nach an sich bekannten Methoden gewonnen werden. So kann man z. B. 1-Halogen-3-halogenmethyl-isochinoline, die in 4-Stellung wie angegeben substituiert sind, dadurch gewinnen, daß man entsprechende 4-substituierte 4-Methyl-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinoline mit Phosphor-halogeniden, z. B. Phosphor-pentachlorid, Phosphor-trichlorid oder vor allem mit Phosphor-oxychlorid, vorteilhaft in Gegenwart einer kleinen Menge Wasser, behandelt. Dabei tritt Halogenierung und Umlagerung zu den 1-Halogen-3-halogenmethyl-isochinolinen ein. Die dabei bevorzugt verwendeten 4-substituierten 4-Methyl-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinoline können in

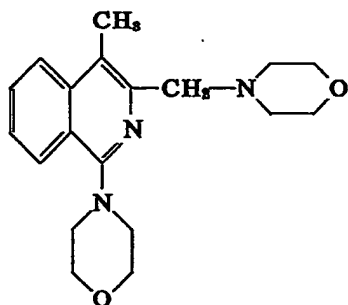
üblicher Weise durch 4-Substitution entsprechender 4-unsubstituierter oder 4-monosubstituierter Verbindungen erhalten werden. S kann man, ausgehend vom Homophthalimid, z. B. mit Natriumhydrid als Kondensationsmittel und in Dimethylsulfoxyd als Lösungsmittel mit Methylhalogeniden die 4,4-Dimethylverbindung erhalten. Man kann aber auch, ausgehend von α -substituierten α -(o-Cyanphenyl)-acetonitrilen, durch hydrolytischen Ringschluß zu 4-substituierten 1,3-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolinen gelangen, die sich in der oben erwähnten Weise alkylieren lassen, mit der Maßgabe natürlich, daß einer der beiden Reste in 4-Stellung ein Methylrest ist.

In den nachfolgenden Beispielen sind die Temperaturen in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1

Man versetzt 1,55 g 1-Chlor-3-chlormethyl-4-methyl-isochinolin mit 5 ml Morpholin und erhitzt das Gemisch im Bombenrohr über Nacht auf 150°. Die erhaltene Kristallsuspension wird darauf nach dem Abkühlen zur Trockne eingedampft. Den kristallinen Rückstand verteilt man darauf 2stufig zwischen Chloroform und verdünnter wäßriger Salzsäure. Die vereinigten wäßrigen Schichten werden darauf mit Natronlauge auf pH 8–9 gebracht. Es fällt ein Öl, das allmählich kristallisiert und nach einigen Stunden bei 0° abgenutscht wird. Durch Umlösen aus 10 cm³ Isopropanol erhält man

1-Morpholino-3-(morpholino-methyl)-4-methyl-isochinolin der Formel



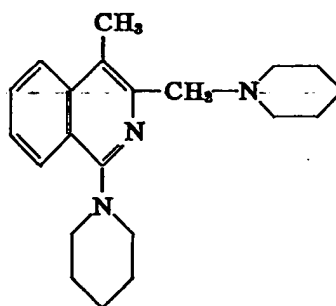
als farblose Kristalle vom F. 100°.

Durch Lösen dieser Substanz in überschüssiger methanolischer Salzsäure und Eindampfen erhält man das entsprechende Dihydrochlorid, das nach Umlösen aus Alkohol-Äther 1:1 bei 229–232° (unter Zers.) schmilzt.

In ähnlicher Weise erhält man das Maleat, das bei 173–175° schmilzt.

Beispiel 2

Eine Mischung von 9 g 1-Chlor-3-chlormethyl-4-methylisochinolin und 40 ml Piperidin wird in einem Bombenrohr 8 Stunden auf 150° erhitzt. Man engt die Mischung unter vermindertem Druck zur Trockne ein, behandelt mit Wasser und extrahiert mit Methylenchlorid. Der Extrakt wird getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in Chloroform gelöst und durch eine Kolonne von Aluminiumoxyd filtriert. Das Filtrat liefert beim Einengen ein kristallines Produkt, das aus Äthanol-Wasser umkristallisiert wird. Das so erhaltene 4-Methyl-1-piperidino-3-piperidinomethylisochinolin der Formel



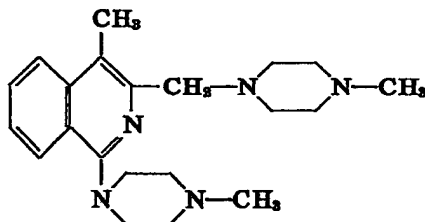
schmilzt bei 111°.

Beispiel 3

Eine Mischung von 8 g 1-Chlor-3-chlormethyl-4-methyl-isochinolin und 50 ml N-Methyl-piperazin wird 8 Stunden auf 150° erhitzt. Dann dampft man unter vermindertem Druck zur Trockne ein, behandelt den Rückstand mit Wasser, extrahiert hierauf mit Methylenchlorid, trocknet den Extrakt und befreit ihn vom Lösungsmittel. Das resultierende Öl wird in Chloroform gelöst und durch eine Schicht von Aluminiumoxyd filtriert. Das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand aus Aceton umkristallisiert. Das so erhaltene

4-Methyl-1-(N'-methyl-piperazino)-3-(N'-methyl-piperazino-methyl)-isochinolin

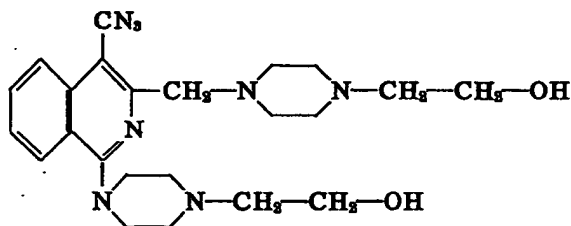
der Formel



schmilzt bei 110–111°. Sein Hydrochlorid schmilzt bei 238°.

Beispiel 4

Eine Mischung von 8 g 1-Chlor-3-chlormethyl-4-methyl-isochinolin und 40 ml N-(β -Hydroxyäthyl)-piperazin wird in einem Bombenrohr 8 Stunden auf 150° erhitzt. Die Reaktionsmischung wird unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit Wasser behandelt und die Mischung mit Methylenchlorid extrahiert. Man trocknet den Extrakt, befreit ihn durch Eindampfen vom Lösungsmittel, löst das zurückbleibende Öl in Chloroform und filtriert die Lösung durch eine Schicht von Aluminiumoxyd. Das aus der Lösung durch Konzentrieren erhaltene kristalline Produkt wird aus Aceton umkristallisiert. Das so erhaltene 4-Methyl-1-[N'- β -hydroxy-äthyl]-piperazino-3-[N'-(β -hydroxy-äthyl)-piperazino-methyl]-isochinolin der Formel



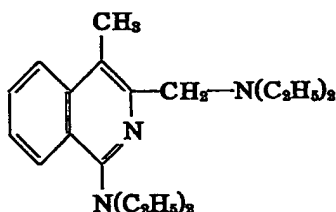
schmilzt bei 112°. Sein Hydrochlorid schmilzt unter Zersetzung bei 263°.

Beispiel 5

Eine Mischung von 6 g 1-Chlor-3-chlormethyl-4-methyl-isochinolin und 15 ml Diäthylamin wird 8 Stunden im Bombenrohr auf 150° erhitzt. Die Reaktionsmischung wird unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit Wasser behandelt. Es fällt eine halb feste Masse aus, die abfiltriert wird. Das so erhaltene niederschmelzende Material stellt das

1-Diäthylamino-3-diäthylamino-methyl-4-methyl-isochinolin

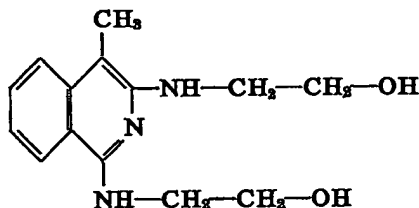
der Formel



dar, das in üblicher Weise in sein Dimaleat überführt wird, welches nach Umkristallisation aus Methanol-Äther bei 109–111° schmilzt.

Beispiel 6

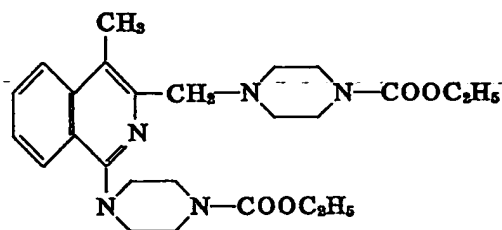
Eine Mischung von 4,5 g 1-Chlor-3-chlormethyl-4-methyl-isochinolin und 15 ml Äthanol-amin wird in einem Ölbad bei 130° 3 Stunden erhitzt. Die Reaktionsmischung wird hierauf auf 200 ml einer Mischung von zerkleinertem Eis und Wasser ausgegossen. Die Emulsion extrahiert man mit Chloroform, wäscht den Extrakt mit Wasser, trocknet ihn und dampft ihn ein. Das so erhaltene 1-(β-Hydroxyäthylamino)-3-(β-hydroxyäthylamino-methyl)-isochinolin der Formel



wird in sein Hydrochlorid verwandelt, das nach Kristallisation aus Äthanol-Äther bei 252–254° schmilzt.

Beispiel 7

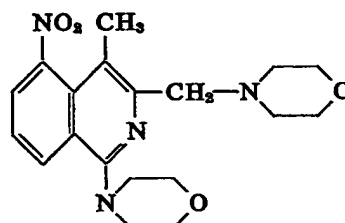
Eine Mischung von 5 g 1-Chlor-3-chlormethyl-4-methyl-isochinolin und 20 ml N-Carbäthoxy-piperazin wird in einem Ölbad 6 Stunden auf 140° erhitzt, wonach das sirupöse Reaktionsgemisch in eine Mischung von 200 g Eis/Wasser gegossen wird. Die Mischung wird mit Chloroform extrahiert, der Extrakt mit Wasser gewaschen, getrocknet und v m Lösungsmittel befreit. Beim Stehen im Eisschrank kristallisiert der Rückstand. Das so erhaltene 1-(N'-Carbäthoxy-piperazino)-3-(N'-carbäthoxy-piperazino-methyl)-4-methyl-isochinolin der Formel



schmilzt nach Umkristallisation aus n-Hexan bei 90 bis 92°.

Beispiel 8

Eine Mischung von 2 g 1-Chlor-3-chlormethyl-4-methyl-5-nitro-isochinolin und 10 ml Morpholin wird bei 120° 2 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nun dampft man das Morpholin unter vermindertem Druck ab und behandelt das zurückbleibende Öl mit einer Mischung von zerkleinertem Eis in Wasser. Dann wird mit Chloroform extrahiert, der Extrakt mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Nach Kratzen und Kühlen kristallisiert das rote Öl. Das so erhaltene 4-Methyl-1-morpholino-3-morpholino-methyl-5-nitro-isochinolin der Formel

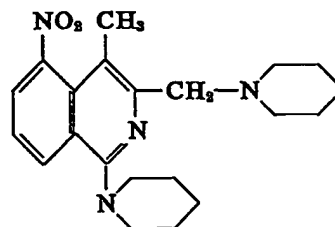


schmilzt nach Umkristallisieren aus Äthanol bei 145 bis 146°. Das Ausgangsmaterial wird wie folgt erhalten:

Zu einer gerührten Mischung von 15 ml konzentrierter Schwefelsäure und 15 ml rauchender Salpetersäure gibt man unterhalb 0° im Verlaufe von 30 Minuten 6 g 1-Chlor-3-chlor-methyl-4-methyl-isochinolin. Man fährt während 1½ Stunden bei einer Temperatur unterhalb 5° mit Rühren fort und gießt dann die Lösung auf ein Eis-Wasser-Gemisch. Der Niederschlag wird abgemüht, mehrere Male mit Wasser gewaschen und dann aus Äthanol umkristallisiert. Das so erhaltene 1-Chlor-3-chlormethyl-4-methyl-5-nitro-isochinolin schmilzt bei 104–105°.

Beispiel 9

Eine Mischung von 2,5 g 1-Chlor-3-chlormethyl-4-methyl-5-nitro-isochinolin und 10 ml Piperidin wird 2½ Stunden auf 80° erhitzt, worauf man den Überschuß an Piperidin unter vermindertem Druck abdampft und den roten gummosen Rückstand mit Wasser wäscht. Der Rückstand wird hierauf mit Äthanol trituriert und das entstandene feste Produkt abfiltriert. Das so erhaltene 4-Methyl-5-nitro-1-piperidino-3-piperidinomethyl-isochinolin der Formel



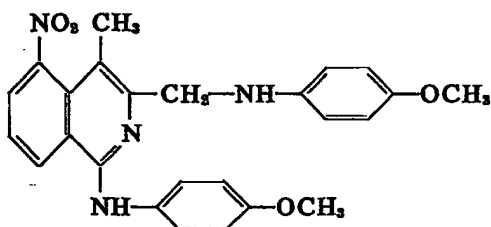
wird getrocknet und aus Äthanol umkristallisiert. Es schmilzt bei 104–106°.

Beispiel 10.

Eine Mischung von 2,5 g 1-Chlor-3-chlormethyl-4-methyl-5-nitro-isochinolin und 4,55 g p-Anisidin in 80 ml 95 % igem Äthanol wird 4 Stunden zum Rückfluß erhitzt, dann gekühlt und unter vermindertem Druck auf ein Viertel ihres Volumens eingedampft. Es kristallisiert ein rotes Produkt, wovon man durch weiteres Konzentrieren noch mehr erhalten kann. Die vereinigten Niederschläge werden in Chloroform gelöst und durch eine Schicht von Aluminiumoxyd filtriert. Das Eluat wird eingedampft und das so erhaltene

1-p-Anisidino-3-p-anisidinomethyl-4-methyl-5-nitro-isochinolin

der Formel



aus einer Mischung von Essigester-n-Hexan umkristallisiert. Es schmilzt bei 183–185°.

Auf analoge Weise erhält man das

5-Amino-4-methyl-1-morpholino-3-morpholino-methyl-isochinolin

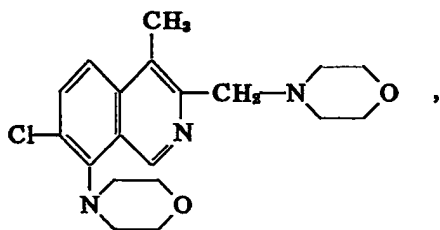
vom Fp. 134–135° (aus Äthanol umkristallisiert); und

das 5-Chlor-4-methyl-1-morpholino-3-morpholino-methyl-isochinolin

vom Fp. 104° (aus Äthanol umkristallisiert).

Beispiel 11

Eine Mischung von 4 g 1,7-Dichlor-3-chlormethyl-4-methyl-isochinolin und 50 ml Morpholin wird unter Rückfluß 4 Stunden erhitzt. Nach der Entfernung des überschüssigen Morpholins unter vermindertem Druck behandelt man den Rückstand mit wäßriger Sodalösung, bis alkalische Reaktion vorherrscht, und extrahiert dann mit Chloroform. Nach dem Abdampfen des Chloroforms hinterbleibt das 7-Chlor-4-methyl-1-morpholino-3-morpholinomethyl-isochinolin der Formel



welches durch Zugabe einer ätherischen Lösung von Maleinsäure in sein Maleat verwandelt wird. Das kristalline Maleat wird in die freie Base zurückverwandelt, welche nach Kristallisation aus Äthanol bei 120° schmilzt. Das Ausgangsmaterial wird wie folgt erhalten:

Zu einer auf –10° gekühlten Mischung von 30 ml rauchender Salpetersäure und 30 ml konzentrierter Schwefelsäure gibt man in kleinen Anteilen 15 g 4,4-Dimethylhomophthalimid, wobei man die Temperatur un-

terhalb 5° hält. Nachdem die Zugabe beendet ist, rührt man die Mischung eine weitere Stunde unterhalb 20° und gießt dann die klargebe Lösung auf Eis/Wasser. Der Niederschlag wird abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das so erhaltene weiße Produkt wird aus Äthanol umkristallisiert. Das 4,4-Dimethyl-7-nitro-homophthalimid schmilzt bei 209–211°.

Eine fein gepulverte Suspension von 23,4 g 4,4-Dimethyl-7-nitro-homophthalimid in 200 ml Methanol wird in Gegenwart von 0,5 g 10 % iger Palladiumkohle bei einem Anfangsdruck von 3,4 Atm. und 50° hydriert. Die theoretische Menge Wasserstoff ist nach 1½ Stunden absorbiert. Nun wird vom Katalysator abfiltriert und das klare Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Das so erhaltene 4,4-Dimethyl-7-amino-homophthalimid schmilzt bei 176–179°.

20 g 7-Amino-4,4-dimethyl-homophthalimid werden in 90 ml Wasser suspendiert. Hierauf fügt man allmählich unter Rühren 26 g konz. Schwefelsäure hinzu. Nun kühlt man auf 0° und fügt langsam eine Lösung von 8,4 g Natriumnitrit in 24 ml Wasser hinzu, wobei die Temperatur unter 5° gehalten wird. Diese Diazoniumlösung fügt man tropfenweise unter Rühren bei 10° zu einer aus 33,4 g Kupfersulfat hergestellten Kupfer-(I)-chlorid-Lösung. Nun läßt man die Mischung sich auf Raumtemperatur erwärmen und erhitzt dann noch 30 Minuten auf 60°. Nach Verdünnen mit Wasser wird mit Chloroform extrahiert. Aus der Chloroformlösung erhält man das 4,4-Dimethyl-7-chlor-homophthalimid, das nach Umkristallisieren aus verdünntem Äthanol bei 200° schmilzt.

Eine Mischung von 10 g dieses Produktes und 40 ml Phosphoroxychlorid wird unter Zugabe von 0,5 ml Wasser in ein Bombenrohr verschlossen und 5 Stunden auf 200° erhitzt. Der Überschuß Phosphoroxychlorid wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 30 ml Chloroform gelöst. Die Lösung filtriert man durch eine Schicht neutrales Aluminiumoxyd. Durch Eluation mit Chloroform erhält man das 1,7-Dichlor-3-chlormethyl-4-methyl-isochinolin, welches nach Umkristallisieren aus Chloroform-Hexan bei 135° schmilzt.

PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung von 1-R₁-3-R₂-4-R₃-Isochinolinverbindungen und ihrer Salze, worin R₁ eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe, R₂ eine R₁ entsprechende Aminomethylgruppe und R₃ einen gegebenenfalls durch Arylreste oder Heterocyclreste substituierten aliphatischen oder einen cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffrest darstellt, dadurch gekennzeichnet, daß man 1 Moläquivalent einer 1-Halogen-3-halogenmethyl-4-R₃-Isochinolinverbindung, worin R₃ die oben gegebene Bedeutung hat, mit 2 Moläquivalent einer Verbindung der Formel R₁-H umsetzt, worin R₁ die oben gegebene Bedeutung hat.

UNTERANSPRÜCHE

1. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, daß man von Verbindungen ausgeht, worin die Halogensubstituenten in 1- und 3-Stellung Chlor bedeuten.

2. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, daß man von 1-Chlor-3-chlormethyl-4-methyl-isochinolin ausgeht.

3. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, daß man mit einem Diniederalkylamin, Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin, Piperazin oder N-Methylpiperazin umsetzt.

4. Verfahren nach Unteranspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man mit einem Diniederalkylamin, Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin, Piperazin oder N-Methylpiperazin umsetzt.

5. Verfahren nach Unteranspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man mit Morpholin umsetzt.

6. Verfahren nach Patentanspruch oder einem der Unteransprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, daß man erhaltene freie Basen in ihre Salze umwandelt.

7. Verfahren nach Patentanspruch oder einem der Unteransprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, daß man erhaltene Salze in die freien Basen umwandelt.

CIBA Aktiengesellschaft